ITEM 266 : POLYKYSTOSE RÉNALE

Polykystose rénale autosomique dominant (PKRAD) = maladie héréditaire fréquente = 1/1000, dont 5 % *de novo.*
- Plus fréquente étiologie des néphropathies héréditaires, cause de 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales.
- Mutation :
  - Gène PKD1 (85 %) = protéine polycystine 1 : IR terminale (âge moyen de survenue à 54 ans).
  - Gène PKD2 (15 %) = protéine polycystine 2 : IR terminale 15 ans plus tardive que PKD1 (âge moyen de survenue à 69 ans).

DG	Circonstance de découverte	= Le plus souvent chez l'adulte jeune. - HTA constante et précoce (avant 40 ans, parfois durant l'enfance). - Manifestations rénales : • Gros rein bilatéral, douleurs ou pesanteurs lombaires. • Hématurie macroscopique. • Colique néphrétique (acide urique ou oxalate de calcium). • Infection de kyste rénal. • Insuffisance rénale. - Découverte échographique : fortuite ou lors d'une enquête familiale. - Parfois manifestations extra-rénales : kystes hépatiques (30-70 % des cas), rupture d'un anévrisme artériel.
	Critère diagnostique	- Histoire familiale : antécédent de maladie rénale kystique chez un parent au 1er degré. - Arbres généalogiques complets et détaillés indispensables. → Aucune indication à l'identification de la mutation génétique dans la famille, sauf en cas de doute diagnostique en l'absence d'histoire familiale. - Échographie abdominale : 2 gros reins, de contours déformés par des kystes multiples et bilatéraux, souvent associés à une polykystose hépatique (30 à 70 % des patients). → Critères diagnostiques en fonction de l'âge : • 15 à 39 ans : ≥ 3 kystes rénaux uni- ou bilatéraux. • 40 à 59 ans : ≥ 2 kystes rénaux dans chaque rein. • > 60 ans : > 4 kystes dans chaque rein. → Une échographie normale < 40 ans n'exclut pas le diagnostic. → Entre 30 et 39 ans, l'absence de kyste exclut le diagnostic à 99 %. Après l'âge de 40 ans, le constat de 0 ou 1 kyste exclut la maladie. - Scanner si doute : meilleure sensibilité que l'échographie, mesure du volume rénal (N = 300 ml). → En l'absence d'antécédents familiaux : diagnostic d'élimination devant des kystes rénaux ± hépatiques.
	Conseil génétique	= Identification génétique non indiquée hors cas particuliers. - Risque de transmission de la maladie = 50 % quel que soit le sexe du parent ou de l'enfant. - Dépistage familial : échographie rénale si > 18 ans. Intérêt de l'échographie débattu si < 18 ans, mais nécessité d'un contrôle rapproché de la pression artérielle. - Variabilité intrafamiliale et interfamiliale : de la progression de l'IR et des manifestations extra-rénales.
ATTEINTE RENALE	= Néphropathie tubulo-interstitielle chronique : développement progressif de kystes avec fibrose du parenchyme. - Kyste : cavité liquidienne bordée d'un épithélium dérivée des cellules tubulaires rénales.	
	Atteinte clinique	- Asymptomatique jusqu'à 20 à 40 ans. - HTA débutant avant 40 ans en général (parfois dans l'enfance), liée à l'atteinte rénale et vasculaire de la PKRAD. - Insuffisance rénale, sans protéinurie ni hématurie : déclin annuel de 2 à 5 ml/min, variable selon la mutation et au sein d'une même famille (hétérogénéité phénotypique). - Insuffisance rénale terminale : habituellement entre 50 ans (PKD1) et 70 ans (PKD2) – néanmoins variations phénotypiques. → Le pronostic rénal est lié au : - Volume rénal total (reflet du volume kystique) : jusqu'à 6-7 L (Volume rénal normal : 300 cc). - Type de mutation (caractère tronquant ou non). - Gène muté .
	Douleur lombaire sans fièvre	- Hémorragie intrakystique : spontanée ou après un traumatisme. - Migration lithiasique : d'acide urique (densité 500UH) ou d'oxalate de calcium (densité 1000-1500 UH). ± Hématurie macroscopique associée : hémorragie intrakystique avec rupture secondaire dans la voie urinaire excrétrice, ou plus rarement migration lithiasique.
	Infection rénale	- Pyélonéphrite ascendante : signes fonctionnels urinaires, germe à l'ECBU. - Infection intrakystique : urine souvent stérile → ponction du kyste si douleur et fièvre persistante plus d'une semaine → Toute fièvre d'origine incertaine justifie un ECBU et un scanner, voire un PET-scanner → Antibiothérapie à bonne diffusion intrakystique = fluoroquinolone, cotrimoxazole : initialement en bithérapie en cas d'infection intrakystique, durée prolongée = 3 à 4 semaines.

ATTEINTE HEPATIQUE	Kystes hépatiques	= Très fréquent (30 à 70 % des cas), quel que soit le gène muté : développement plus tardif que les kystes rénaux, apparition plus précoce chez la femme. - Le plus souvent asymptomatique avec bilan hépatique normal. - Hépatomégalie massive (rare, femme ++) : pesanteur, inconfort, douleurs, compression digestive, ↗ GGT/PAL. - Jamais d'insuffisance hépatocellulaire (même si hépatomégalie massive). - Risque d'hémorragie ou d'infection intrakystique : douleur hépatique aiguë. - TTT : . Analogue de somatostatine (hors AMM) : octréotide ou lanréotide. . Chirurgie exceptionnellement : résection hépatique, transplantation hépatique.	
AUTRES ATTEINTES	Manifestation non kystique	Anévrisme des artères cérébrales	= Associée aux 2 gènes : 8 % des cas (16 % en cas d'antécédent familial d'anévrisme), soit une prévalence 5 fois plus élevée que dans la population générale (1,5 %). - Siège au polygone de Willis, âge moyen de rupture = 41 ans. - Angio-IRM de dépistage : • Âge < 50 ans en cas d'antécédent familial au 1er degré de PKRAD avec rupture d'anévrisme cérébral. • Profession à risque (pilote d'avion…) - En cas de dépistage positif : traitement prophylactique endovasculaire (embolisation) ou chirurgicale (clip). - En cas de dépistage négatif : répété tous les 5 ans.
TTT	Avant l'insuffisance rénale terminale	- Boissons abondantes = 2 L/jour : prévention des lithiases et infections urinaires. - Contrôle tensionnel : . Objectif de PA < 130/80 mmHg. . En 1re intention : IEC/ARA2. - Contrôle des troubles hydro-électrolytiques. - Pas de restriction protidique. Conseiller régime normoprotidique : 0,8 à 1 g/kg/j.	
	Au stade d'insuffisance rénale terminale	- Hémodialyse. - Dialyse péritonéale (impossible si très gros reins : ↘ la surface d'échange et la tolérance). - Transplantation rénale ± après néphrectomie d'un des reins polykystiques.	
	Suivi	- Bilan annuel (plus rapproché si IR) : TA, créat, iono urinaire, NFS. - IRM initiale : volumétrie des reins.	
	Traitement spécifique (en cours d'évaluation)	Tolvaptan	= Antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine : efficacité prouvée pour ralentir l'augmentation de la taille des reins et la progression de l'insuffisance rénale. - Indication si DFG > 30 ml/min et : • Taille des reins > 17 cm. • Volume rénale estimé à l'IRM > 600 ml/m de taille. • Insuffisance rénale progressive > 5 ml/min/an. • Complication : douleur, hématurie, infection. - Complications : • Syndrome polyuro-polydipsique (5-6L/24 h). • Toxicité hépatique : réversible et rare.

AUTRES MALADIES KYSTIQUES RÉNALES HÉRÉDITAIRES

À TRANSMISSION DOMINANTE	Mutation TCF2/HNF-1β	= Mutation du gène *Hepatocyte nuclear factor* 1β, impliqué dans le développement du foie, du rein, du pancréas : 2e néphropathie héréditaire à transmission dominante. - Néphropathie tubulo-interstitielle chronique autosomique dominante.	
		Atteinte rénale	- Enfant : kystes glomérulaires ou dysplasie rénale. - Adulte jeune : reins pauci-kystiques de taille diminuée, IRC lente. - À tout âge : hypomagnésémie.
		Atteinte pancréatique	- Diabète type MODY 5. - Insuffisance pancréatique exocrine. - Atrophie pancréatique.
		Hépatique	- Anomalies fluctuantes du bilan hépatique.
	Maladie kystique de la médullaire rénale	= Néphropathie familiale hyper-uricémique : mutation du gène UMOD (uromoduline), très rare. - Goutte dès 20-30 ans, avec une baisse de la fraction excrétée d'acide urique. - Kystes rénaux de petite taille, localisés à la jonction cortico-médullaire. - Insuffisance rénale terminale entre 30 et 50 ans.	
	Maladie de von Hippel- Lindau	= Mutation du gène suppresseur de tumeur VHL : prévalence 1/35 000. - Kystes et cancers du rein : bilatéraux, multiples. - Hémangioblastome du SNC (notamment cervelet) et de la rétine. - Kystes et tumeurs solides du pancréas. - Phéochromocytome.	
		PEC	- Conseil génétique et recherche de mutation VHL chez tous les apparentés. - Sujet porteur d'une mutation VHL : dépistage annuel des lésions rénales à partir de 15 ans. - Traitement proposé si tumeur solide > 30 mm.
	Sclérose tubéreuse de Bourneville	= Mutation d'un gène suppresseur de tumeur TSC1 ou TSC2, dont 50 % *de novo* : prévalence 1/10 000. - Comitialité grave, retard mental dès l'enfance. - Lésions cutanées : • Fibromes unguéaux. • Angiofibrome de la face. • Lésions hypo-pigmentées de la peau (taches « café au lait »). - Lymphangiomyomatose pulmonaire chez la femme jeune. - Atteinte rénale : • Angiomyolipomes bilatéraux, multiples : tumeur bénigne, à triple composante, avec risque de saignement (hématurie, hématome rétro-péritonéal). • Kystes, très rarement cancer du rein.	
RECESSIF	Polykystose rénale autosomique récessive	= Mutation du gène PKHD1 : prévalence 1/40 000. - Néonatal : 2 très gros reins kystiques, avec insuffisance respiratoire par hypoplasie pulmonaire. - Dans l'enfance : hépatomégalie avec fibrose hépatique et hypertension portale, angiocholite (rare). - Insuffisance rénale, terminale entre 10 et 30 ans.	